

氏名	貫 名 至
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 授 与 番 号	甲 第 545 号
学 位 授 与 の 日 付	昭和58年 3 月31日
学 位 授 与 の 要 件	医学研究科内科系内科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	中枢神経系の muscarine 性 acetylcholine 受容体に関する研究 第1編: Characteristics of muscarinic acetylcholine receptors in rat brain (ラット脳における muscarine 性 acetylcholine 受容 体の生化学的特性に関する研究) 第2編: Modulation of muscarinic acetylcholine receptors in rat brain (ラット脳 muscarine 性 acetylcholine 受容体の調節 に関する研究)
論 文 審 査 委 員	教授 森 昭胤 教授 大月三郎 教授 庄盛敏廉

学位論文内容の要旨

中枢神経系内で、大きな役割を果している muscarine 性 acetylcholine (m-ACh) 受容体機構を総合的に明らかにする目的で、m-ACh 受容体の特異的 antagonist である、 ^3H -quinuclidinyl benzilate (QNB) をトレーサーとした m-ACh radioreceptor assay (m-ACh RRA) を確立し、生化学的ならびに薬理的に検討を加え、さらに中枢神経作用薬反復投与ならびに kainic acid (KA) あるいは 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を用いて黒質線条体系の機能異常を作成した場合の m-ACh 受容体の調節機構を検討した。

第1編: 粗シナプス膜と ^3H -QNB を用いた m-ACh RRA を確立し、m-ACh 受容体の生化学的特性を明らかにした。多種の陽イオン中で Li^+ が ^3H -QNB の特異的結合を増加させること、 Zn^{++} と Cu^{++} が特異的結合を減少させることを明らかにした。次に lysophosphatidylcholine を用いて、m-ACh 受容体を可溶化した。可溶化受容体は粗シナプス膜受容体と同様の性質を有していたが、 Zn^{++} と Cu^{++} の存在下では、例外的に性質が異なり特異的結合が完全に消失することを初めて明らかにした。またゲル濾過と庶

糖濃度勾配超遠沈法を用いて、m-ACh 受容体の分子サイズを Stokes radius 6.1nm, 分子量を約 9 万 dalton と決定した。

第 2 編：中枢作用薬や神経伝達物質機構の変化により、m-ACh 受容体がどのように調節されているかを多角的に明らかにするために、m-ACh RRA 系を用いて脳各部位で検討した。抗コリン剤である scopolamine 反復投与により、海馬と大脳皮質で、m-ACh 受容体数は増加し、trihexyphenidyl 投与により海馬で m-ACh 受容体数が増加したが、両薬剤とも線条体には有意な変化を及ぼさなかった。このことより、抗コリン剤長期投与時に見られる精神症状等の中枢副作用は、この海馬における m-ACh 受容体数の増加に起因している可能性が明らかにされた。また ACh 神経系と密接に関係する thyrotropin releasing hormone (TRH) と hopantenate calcium の反復投与は、m-ACh 受容体に変化を起こさなかった。KA ならびに 6-OHDA 処置により線条体で有意な m-ACh 受容体数の減少が認められた。以上、m-ACh 受容体は、種々の条件下で変化しうることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は中枢神経系のムスカリン性アセチルコリン受容体数が種々の条件下で変化すること、また多くの陽イオンのうち Zn^{++} と Cu^{++} のみが可溶性受容体結合を完全に阻害することを明らかにしたもので、ムスカリン性アセチルコリンの生化学的解明にとって重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。